

Mecklenburgische Straße 28
14197 Berlin

Telefon 030.820 93-0
Fax 030.820 93-301
webmaster@labor28.de
www.labor28.de



Biomarker bei Kolonkarzinom: Septin 9, M2-PK, Hämoccult, Hb-immunologisch

Biomarker zur Erkennung von Dickdarmkrebs erfordern eine hohe Beratungskompetenz

Das frühzeitige Erkennen eines Kolon-Ca mittels Biomarker bleibt unbefriedigend. Als Vorsorgeleistung übernehmen die Kassen die Koloskopie und als einzigen Biomarker den guajakbasierten Hämoccult. **Ein Bevölkerungsscreening mit dem Hämoccult-Test senkt die Mortalität des kolorektalen Karzinoms um 15 %.** Der Test hat zwar eine schlechte Sensitivität, erreicht aber eine vergleichsweise hohe Spezifität.

Die Vorsorge-Angebote werden von den Patienten nicht ausreichend wahrgenommen. Insbesondere vor der Koloskopie schrecken viele Patienten zurück. Auch Stuhlteste werden zu wenig durchgeführt, zumal in den Haushalten immer weniger Flachspüler anzutreffen sind.

Vor diesem Hintergrund wäre der Einsatz von Tumormarkern, die Patienten mit Kolon-Ca zuverlässig erkennen, wünschenswert. Aber kein Test erreicht eine Spezifität von annähernd 100 % bei noch akzeptabler Sensitivität. Da jede einzelne Tumorerkrankung bezogen auf die Gesamtbevölkerung selten ist, bedeutet die eingeschränkte Spezifität einen hohen Anteil von falsch-positiven Befunden. Damit verbunden sind ethische Probleme durch eine unnötige psychische Belastung der Personen mit dem falsch-positivem Ergebnis und dem hohen finanziellen Aufwand durch Folgeuntersuchungen.

In einem deutschen Kollektiv von über 1000 Patienten, bei denen eine Vorsorgekoloskopie durchgeführt wurde, wurden kürzlich folgende Ergebnisse von Stuhltesten publiziert (1): In dieser Studie wurde eine Koloskopie als positiv bewertet, sofern die Neoplasien Polypen (24 %), Adenome (3,8 %) oder Karzinome (1,1 % aller Koloskopien) nachgewiesen wurden. Studien, die mehrere Stuhlteste direkt mit einer Koloskopie vergleichen, sind rar. Neben dem klassischen Hämoccult-Test wurden der hochsensitive Guajak-Test, vier verschiedene immunologische Stuhlteste und M2-PK im Stuhl gemessen.

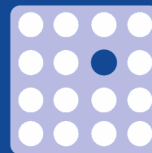
Es wurden folgende Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität gefunden: Hämoccult: 8,51 % - 9,09 % (Sens.) und 97,67 % - 97,91 % (Spez.), Hb-immunologisch: 7,27 % - 20,00 % (Sens.) und 96,64 % - 98,41 % (Spez.) sowie M2-PK: 27,27 % (Sens.) und 89,22 % (Spez.). Die Auswertung der richtig- und falsch-positiven Ergebnisse ergab die folgenden Zahlen:

Testprinzip	richtig-positiv (% aller Teilnehmer)	falsch-positiv (% aller Teilnehmer)
Hämoccult (Guajak)	1,1	1,1 - 1,7
Hb-immunologisch	1,1 - 1,9	1,0 - 2,2
M2-PK	4,0	7,4

Im Vergleich zu anderen Publikationen zeigte die Studie geringere Sensitivitäten, was zwei Ursachen haben könnte: Alle Teste wurden nur aus einem Stuhlgang durchgeführt. Bei Testen auf okkultes Blut werden aber von den Herstellern drei verschiedene Stuhlproben empfohlen. Außerdem war im Studienkollektiv die Prävalenz fortgeschrittener Neoplasien gering.

Die Autoren halten den immunochemischen und den hochsensitiven Guajak-Test gegenüber dem klassischen Hämoccult-Test für geeigneter, während M2-PK aufgrund des hohen Anteils an falsch-positiven Ergebnissen für ein Screening abgelehnt wird.

Unbefriedigend bleibt die niedrige Entdeckungsrate aller Tests. Bei der Beratung des Patienten ist auf zwei Dinge zu achten: Zum einen schließt ein negativer Stuhltest ein Kolon-Ca nicht aus, kann also keinesfalls eine Koloskopie ersetzen. Zum anderen ist ein positiver Stuhltest in der Mehrzahl der Fälle nicht durch ein Kolon-Ca bedingt, sondern zeigt ein Kollektiv mit hohem Erkrankungsrisiko an, bei dem eine Koloskopie zeitnah durchzuführen ist.



Mecklenburgische Straße 28
14197 Berlin

Telefon 030.820 93-0
Fax 030.820 93-301
webmaster@labor28.de
www.labor28.de



Septin 9 (^mSEPT9)

Dieser Test ist seit Jahresanfang als CE-markierter Test verfügbar. Es handelt sich um einen Bluttest, bei dem die methylierte DNA des Septin 9-Gens mit einer molekularbiologischen Methode nachgewiesen wird. Der Nachweis dieses Gens ist streng mit einem Kolon-Karzinom assoziiert. Kürzlich wurde eine prospektive multizentrische Studie mit über 7000 Patienten abgeschlossen, deren Daten in einer anerkannten Fachzeitschrift publiziert werden sollen.

Das **Labor 28** ist an dieser Studie indirekt beteiligt, da Proben dieser Studie für den Berliner Raum vom Labor 28 hinsichtlich der exakt definierten Präanalytik bearbeitet wurden.

Laut Herstellerangaben wurde in dieser Studie eine Sensitivität von 66,7 % bei einer Spezifität von 88,4 % gefunden. Die Ergebnisse bestätigen Publikationen, die Septin 9 in kleineren Kollektiven verwendeten. Im Gegensatz zur oben zitierten Studie, die Polypen und Adenome einschließt, beziehen sich die Angaben zur diagnostischen Sensitivität und Spezifität von Septin 9 ausschließlich auf das Kolon-Karzinom. Es könnte von einer im Vergleich zu den Stuhltesten besseren Sensitivität hinsichtlich Kolon-Ca auszugehen sein. Eine endgültige Aussage ist aber nur möglich, wenn Septin 9 in einem identischen Kollektiv mit den Stuhltesten verglichen wird.

Der Septin 9-Test könnte eine Alternative für Patienten darstellen, die weder eine Koloskopie, noch einen Stuhltest durchführen lassen wollen. Der Test ist allerdings keine Kassenleistung und mit hohen Kosten (ca. 200,00 €) verbunden.

Ein Problem in der Akzeptanz dieses innovativen Tests ist in der eingeschränkten Spezifität und damit verbundenen höheren falsch-positiv Rate zu sehen. In der Beratungssituation ist außerdem zu beachten, dass rund ein Drittel der Patienten mit Kolon-Ca nicht erkannt werden. Wir werden Sie informieren, wenn die Ergebnisse der Studie publiziert worden sind.

Sensitivität

Die diagnostische Sensitivität (= Empfindlichkeit) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der Kranke ein positives Testresultat liefern. Zur Berechnung werden alle positiven Ergebnisse durch die Summe der richtig-positiven und falsch-negativen, d. h. durch die Gesamtheit aller Kranken geteilt. Beträgt bspw. die diagnostische Sensitivität eines Tumormarkers 94 %, werden 6 % der Patienten mit diesem Tumormarker nicht erfasst (falsch-negativ).

Spezifität

Die diagnostische Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die Nicht-Kranken ein negatives Testergebnis liefern. In Analogie zum Vorgehen bei der Berechnung der Sensitivität wird die Zahl der richtig-negativen durch die Zahl aller Nicht-Kranken (d. h. richtig-negative und falsch-positiv) geteilt. Bei einer Spezifität von 95 % haben 5 % der Probanden ein positives Ergebnis, obwohl sie nicht erkrankt sind (falsch-positiv).

Prädiktive Werte und Prävalenz

Wichtiger als Spezifität und Sensitivität ist aus Sicht des Patienten, wie groß die Wahrscheinlichkeit von Krankheit ist, wenn der Test positiv ausfällt (prädiktiver Wert des positiven Resultates) oder wie groß die Wahrscheinlichkeit von Nicht-Krankheit ist, wenn der Test negativ ausfällt (prädiktiver Wert des negativen Resultates). Maßgeblich für die Berechnung dieser Größen ist die Prävalenz der Erkrankung (Prävalenz = Verhältnis von Gesunden zu Kranken in einem Gesamtkollektiv).

Sofern es sich um eine seltenere Erkrankung handelt, wozu auch das Kolon-Ca zu zählen ist, bedeutet eine Spezifität von 95 %, dass sehr viele Personen ein falsch-positives Ergebnis haben, um einen erkrankten Patienten zu erkennen (niedriger prädiktiver Wert des positiven Resultates). Aus diesen Gründen werden Tumormarker nicht für ein Screening empfohlen.

Bei einer selteneren Erkrankung ergibt sich umgekehrt ein höherer prädiktiver Wert des negativen Ergebnisses auch wenn die Sensitivität nur 50 % beträgt: Je seltener die Erkrankung ist, desto wahrscheinlicher ist ein negatives Testergebnis (2).

Literatur:

- 1) Möslein G et al, Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests., Dtsch Med Wochenschr 2010; 135:557-562
- 2) Keller H, Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis, Stuttgart, 1986